

Zespoły nakładania i zespoły z pogranicza – nietypowe formy autoimmunologicznych chorób wątroby w materiale jednego referencyjnego ośrodka w Polsce

Overlap syndromes and outlier syndromes – atypical forms of autoimmune liver diseases in the material of single tertiary referral centre in Poland

Anna Pietrzak^{1,2}, Bożena Walewska-Zielecka³, Włodzimierz Zych^{1,2}, Andrzej Habior^{1,2}

¹ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa, Polska

² Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa, Polska

³ Katedra i Zakład Zdrowia Publicznego, Wydział Nauki o Zdrowiu, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

Summary: In adults, chronic autoimmune liver diseases consist of three main entities: primary biliary cirrhosis (PBC), autoimmune hepatitis (AIH) and primary sclerosing cholangitis (PSC). However, there are patients fulfilling all required criteria for two out of three diseases. Such coincidence is classified as “overlap syndrome”. There are several different overlap syndromes, e.g. PBC/AIH, PSC/AIH and the former is most frequent in the Western countries. The other type of atypical autoimmune liver disease is called “outlier syndrome”. It means that there is a lack of one important sign required for proper diagnosis. Autoimmune cholangitis (AIC) also termed as PBC AMA (–) is the most common example of outlier syndrome. In Poland the overlap syndromes has not been widely studied. We analysed 737 patients with autoimmune liver disease observed in Department of Gastroenterology and Hepatology, Medical Centre for Postgraduate Education in Warsaw between 1995 and 2010. In this group, there were 657 patients diagnosed with only one disease (397 – PBC, 164 – PSC and 96 – AIH). Using recently recommended criteria we found 80 (10.8%) patients with atypical form of autoimmune liver disease. In this group there were 64 (8.7%) patients with overlap syndrome (35 – PBC/AIH, 17 – PSC/AIH, 9 – AIC/AIH, 2 – PSC/AIC and 1 – PSC/PBC) and 16 patients (2.1%) with AIC. In analysed material of patients with autoimmune diseases the occurrence and profile of atypical forms is similar to the results reported from Western countries.

Our analysis of a large group of patients indicates that in autoimmune liver diseases overlap and outlier syndromes are not so rare and their diagnosis is difficult and troublesome. Patients suspected to have such atypical disease should be referred to well equipped centre collaborating with pathologist experienced in hepatopathology.

Słowa kluczowe: wątroba • autoimmunologia • zespół nakładania

Key words: liver • autoimmunity • overlap syndrome

Adres do korespondencji: Anna Pietrzak, Klinika Gastroenterologii i Hepatologii CMKP Centrum Onkologii, ul. Roentgena 5, 02-781 Warszawa, Polska, e-mail: anpietrzak@gmail.com

Wstęp

Do przewlekłych chorób wątroby, w których etiopatogenezie istotną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne należą trzy jednostki: autoimmunologiczne zapalenie wątroby (ang. autoimmune hepatitis, AIH), pierwotna żółciowa marskość wątroby (ang. primary biliary cirrhosis, PBC) i pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis, PSC). W populacji dorosłych autoimmunologiczne zapalenia stanowią niewielką część wszystkich przewlekłych chorób wątroby. W skali globalnej zapadalność na AIH wynosi 0,1–1,9/100 000/rok [1], a na PSC – 0,9–1,3/100 000/rok [2]. Zapadalność na PBC jest nieco wyższa i wskaźniki w poszczególnych krajach różnią się dość znacznie, wahając się od 0,33 do 3,1/100 000/rok [3]. Zapadalność na autoimmunologiczne choroby jest znacznie niższa od zapadalności na przewlekłe choroby wątroby wywołane zakażeniami wirusami hepatotropowymi (HBV, HCV) lub spowodowane toksycznym działaniem alkoholu etylowego. Choroby autoimmunologiczne są też znacznie rzadsze niż niealkoholowe stłuszczeniowe uszkodzenie wątroby, które w krajach rozwiniętych uznawane jest obecnie za najczęstszą przewlekłą chorobę wątroby. PBC rozpoznaje się na podstawie klinicznych i laboratoryjnych objawów cholestazy (zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej [FA] i gamma glutamilo-transpeptydazy [GGTP]) oraz na podstawie obecności autoprzeciwciał przeciw mitochondrialnych (ang. antimitochondrial autoantibody, AMA). Rozpoznanie winno być potwierdzone badaniem histopatologicznym punktu wątroby [4–6]. PSC rozpoznaje się podobnie jak PBC – na podstawie obrazu klinicznego i badań laboratoryjnych wskazujących na cholestazę, ale rozstrzygające jest wykazanie w badaniach obrazowych (cholangiografia rezonansu magnetycznego [MRCP] lub endoskopowa cholangio-pankreatografia wsteczna [ECPW]) charakterystycznych nieprawidłowości w drogach żółciowych [6,7]. W przypadkach z obrazem klinicznym wskazującym na PSC, ale bez zmian w badaniach obrazowych, należy wykonać biopsję wątroby, ponieważ badanie histopatologiczne może rozstrzygnąć o rozpoznaniu „wewnątrzwątrobowego PSC” (ang. small ducts PSC). Jest to nietypowa forma PSC polegająca na wyłącznym zajęciu małych przewodników żółciowych. Największe problemy diagnostyczne stwarza AIH. Choroba ta ma wyjątkowo zmienną symptomatologię i przebiega bez objawów patognomonicznych ani charakterystycznej konstelacji parametrów laboratoryjnych. Podstawowym elementem diagnostyki AIH jest wykluczenie innych chorób wywołujących podobne uszkodzenie wątroby. Sądzono, że rozpoznawanie AIH ułatwiają kryteria diagnostyczne oparte na systemie punktowym opracowane przez światowych ekspertów (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIHG) w 1993 roku [8]. Nie było to jednak narzędzie doskonałe i korzystano z niego głównie w badaniach naukowych, natomiast w praktyce klinicznej przydatność pierwszego systemu punktowego rozpoznawania AIH była ograniczona. W następnych latach pojawiały się kolejne – zmodyfikowane [9] i uproszczone [10] wersje punktowego systemu IAIHG. W wyniku znacznego postępu w rozpoznawaniu AIH, PBC i PSC, a szczególnie w wyniku sprecyzowania kryteriów diagnostycznych, coraz częściej spotykano nietypowe przypadki spełniające równocześnie kryteria rozpoznania dwóch chorób autoimmunologicznych, jak i przypadki bez jednego, istotnego elementu koniecznego do spełnienia wymaganych kryteriów diagnostycznych [11]. Pierwsza forma nietypowej autoimmunologicznej choroby nazwana jest zespołem nakładania (ang. overlap syndrome). Może to być równoczesne występowanie PBC i AIH (PBC/AIH overlap syndrome), PSC i AIH (PSC/

AIH overlap syndrome) lub spotykane najrzadziej – PBC i PSC (PBC/PSC overlap syndrome) [11,12]. Drugi rodzaj nietypowego obrazu autoimmunologicznej choroby wątroby nazywany „zespołem z pogranicza” (ang. outlier syndrome) polega na braku charakterystycznych dla PBC AMA, przy spełnieniu klinicznych, enzymatycznych i histopatologicznych kryteriów tej choroby. Pierwszego opisu takiej nietypowej PBC dokonał Brunner i Klinge w 1987 roku [13]. Zespół ma różne nazwy. Najczęściej określany jest, jako autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych (ang. autoimmune cholangitis, AIC) lub PBC AMA (-) [14].

Od lat 80. ubiegłego wieku, kiedy to nietypowe formy autoimmunologicznych chorób wątroby zostały wyodrębnione, zespoły nakładania i zespoły z pogranicza wciąż wzbudzają duże zainteresowanie, bowiem wiążą się z nimi liczne, bardzo ważne i czekające na rozwiązanie problemy kliniczne. Na przykład u chorych z zespołami nakładania nie ma jednolitych zasad rozpoznawania [11,15,16], brak jest wytycznych leczenia farmakologicznego i chirurgicznego (przeszczepienie wątroby), nieznane jest rokowanie, a przede wszystkim, nie ustalono jednoznacznie – czy są to choroby różne od „czystych”, typowych form (AIH, PBC, PSC) czy są to jedynie ich odmiany [16]. Wymienione niejasności zapewne długo nie będą rozstrzygnięte, ze względu na rzadkość autoimmunologicznych chorób wątroby, co uniemożliwia przeprowadzenie prospektywnych, dobrze kontrolowanych badań klinicznych na odpowiednio licznych grupach.

W Polsce nie było większych badań zespołów nakładania. W 2003 roku przedstawiliśmy profil i częstość odmiennych form autoimmunologicznych chorób wątroby rozpoznanych w ciągu ośmiu lat (1995–2002) w referencyjnym ośrodku klinicznym [17]. W obecnej pracy przedstawiamy materiał nietypowych form autoimmunologicznych chorób wątroby zgromadzony w tym samym ośrodku w okresie ostatnich 16 lat i poddany analizie w oparciu o aktualnie obowiązujące wytyczne rozpoznawania i różnicowania.

Materiał i metoda

Analizie poddano wszystkich chorych z rozpoznaniem AIH, PBC lub PSC hospitalizowanych w latach 1995–2010 w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego. Materiał wymienionych rozpoznań uzyskiwano z elektronicznej bazy danych funkcjonującej w Centrum Onkologii – Instytucie im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie (siedziba Kliniki) i weryfikowano analizą tradycyjnej dokumentacji medycznej (historia choroby). Do opracowania kwalifikowano wyłącznie pewne przypadki autoimmunologicznych chorób wątroby rozpoznane według następujących kryteriów:

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)

U chorych hospitalizowanych w latach 1995–1999 podstawą rozpoznania AIH były oryginalne kryteria IAIHG [8]. Od 2000 roku stosowano zmodyfikowane kryteria IAIHG [9]. Większość chorych mała w Klinice biopsję wątroby. Zgromadzony materiał chorych z AIH został ponownie zweryfikowany pod kątem tego rozpoznania przy użyciu uproszczonych kryteriów IAIHG przedstawionych w Tabeli 1 [10]. Do ostatecznej analizy zakwalifikowano przypadki z prawdopodobnym i pewnym rozpoznaniem AIH, czyli te, które uzyskały 6 i więcej punktów.



Tabela 1. Uprozczone kryteria rozpoznawania autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) zalecane od 2008 roku [10].

Parametr	Wynik	Punkty
ANA lub SMA	$\geq 1:40$	1
ANA lub SMA	$\geq 1:80$	2*
lub LKM	$\geq 1:40$	
lub SLA	obecne	
IgG	powyżej normy	1
	$>1,1 \times$ GGN	2
Badanie histopatologiczne (konieczne)	może odpowiadać AIH	1
	typowe dla AIH	2
Zakażenie wirusowe	nie	2
	tak	0

ANA – przeciwciała przeciwjądrowe; SMA – przeciwciała przeciw mięśniom gładkim; LKM – przeciwciała przeciw mikrosomalnemu antygenowi wątrobowo-nerkowemu; SLA – przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu; * maksymalna liczba punktów, jeśli obecnych jest kilka przeciwciał; GGN – górna granica normy; 6 punktów – prawdopodobne AIH; ≥ 7 punktów – pewne AIH.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC)

Rozpoznanie ustalano na podstawie klinicznych objawów cholestazy (głównie był to świąd skóry), podwyższonych aktywności FA i GGTP i obecności AMA (metoda immunofluorescencyjna) i/lub AMA M2 (metoda immunoenzymatyczna). U większości chorych wykonywana była biopsja wątroby oceniana według klasycznych kryteriów Ludwiga i wsp. [18] i PBC było zweryfikowane w oparciu o wytyczne European Association for the Study of the Liver (EASL) [6].

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC)

Rozpoznanie stawiano na podstawie nieprawidłowości w obrazie dróg żółciowych udokumentowanych badaniem ECPW (od 2008 roku – MRCP), po wykluczeniu innych przyczyn zmian w drogach żółciowych (19) oraz w oparciu o objawy kliniczne i wyniki badań laboratoryjnych wskazujących na cholestazę. W przypadkach wątpliwych wykonywano biopsję wątroby. Z materiału chorych z postawionym w latach 1995–2010 rozpoznaniem PSC do analizy zakwalifikowano przypadki zweryfikowane w oparciu o wytyczne EASL [6].

Zespoły nakładania i zespoły z pogranicza

Dokumentację wszystkich chorych z rozpoznaniem PBC i PSC z uwzględnieniem opisów badań histopatologicznych wątroby poddano analizie pod kątem rozpoznania AIH w oparciu o uproszczone kryteria IAIHG (10). Wszystkie przypadki z pewnym rozpoznaniem PBC lub PSC, które otrzymały ≥ 6 punktów (Tabela 1) kwalifikowano jako zespół nakładania PBC/AIH lub zespół nakładania PSC/AIH. Pacjentów z wyjściowym rozpoznaniem AIH przeanalizowano pod kątem równoczesnego spełniania kryteriów rozpoznania

Tabela 2. „Kryteria paryskie” rozpoznawania zespołu nakładania PBC/AIH [11].

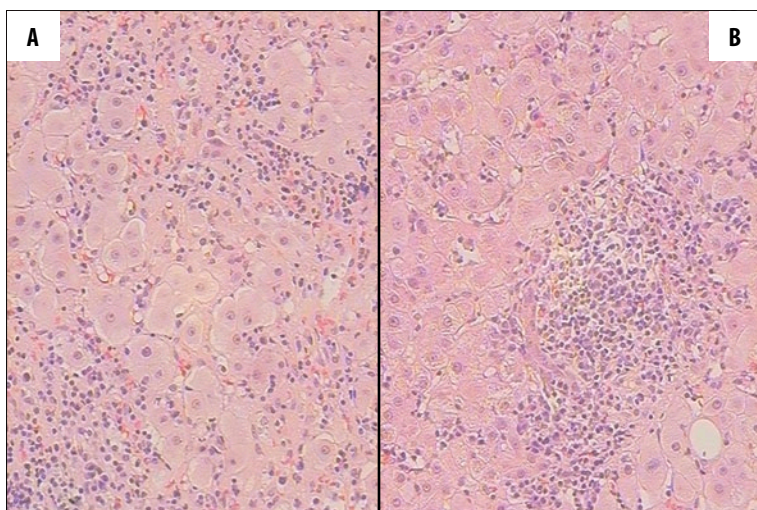
Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC)
• $FA \geq 2 \times$ GGN lub $GGTP \geq 5 \times$ GGN
• Obecne AMA
• Zmiany (uszkodzenie) przewodników żółciowych w badaniu histologicznym
Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH)
• $ALT \geq 5 \times$ GGN
• $IgG \geq 2 \times$ GGN lub obecne SMA
• Martwica kęsowa w badaniu histologicznym

FA – fosfataza alkaliczna; GGTP – gamma-glutamyl transpeptydaza; ALT – aminotransferaza alaninowa; AMA – przeciwciała przeciw mitochondrialne; SMA – przeciwciała przeciw mięśniom gładkim; IgG – immunoglobulina G w surowicy; GGN – górna granica normy. Do rozpoznania zespołu nakładania konieczne jest spełnienie co najmniej dwóch z trzech warunków w obu chorobach.

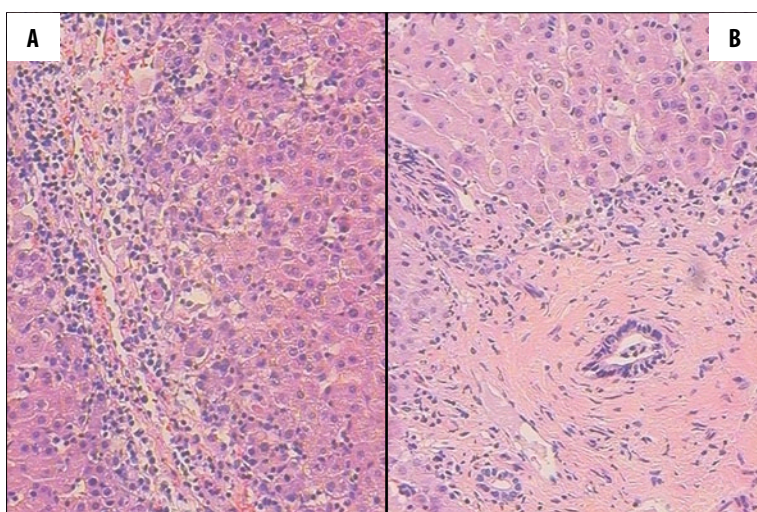
Tabela 3. Częstość zespołów nakładania i zespołów z pogranicza w materiale 737 chorych z autoimmunologicznymi chorobami wątroby (objaśnienia skrótów w tekście).

Rozpoznanie	Liczba chorych (kobiety)	% wszystkich chorych z danym rozpoznaniem
Formy klasyczne	657/737	89,2
PBC	397 (364)	88,4
AIH	96 (81)	61,1
PSC	164 (47)	89,1
Zespoły nakładania	64/737	8,7
PBC/AIH	35 (33)	54,7
PSC/AIH	17 (6)	26,5
AIC/AIH	9 (9)	14,0
PSC/AIC	2 (1)	3,1
PBC/PSC	1 (1)	1,6
Zespoły z pogranicza	16/737	2,1
AIC	16 (15)	

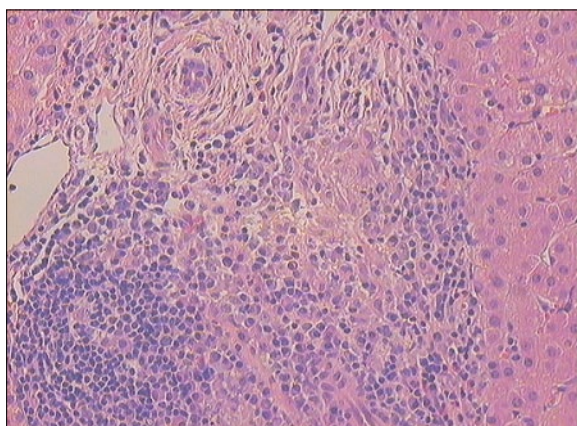
cholestatycznych autoimmunologicznych chorób wątroby (PBC i PSC) i w przypadkach pozytywnego wyniku rozpoznawano odpowiedni zespół nakładania. W naszej diagnostyce zespołów nakładania podstawowe znaczenie miała odpowiedź na pytanie: czy pacjent spełnia wszystkie kryteria diagnostyczne dwóch chorób. Istotną rolę w tych rozważaniach miało badanie histopatologiczne. W celu bardziej obiektywnego kwalifikowania chorych do zespołów nakładania PBC/AIH, u znacznej części chorych zastosowano tzw. „kryteria paryskie”, które przedstawia Tabela 2 [11], a w rozpoznawaniu zespołów z pogranicza posługiwano się kryteriami, jakie stosował Czaja [20].



Rycina 1. Obraz histologiczny punkcetu wątroby chorej z zespołem nakładania PBC/AIH. **(A)** Cechy przewlekłego zapalenia wątroby z dużą aktywnością zapalną śródrazikowo i domieszką komórek plazmatycznych w nacieku zapalnym. HE, $\times 125$. **(B)** Pierwotna marskość żółciowa wątroby. Niszczenie przewodnika żółciowego w niewielkiej przestrzeni wrotnej. Naciek zapalny przekracza blaszkę graniczną, martwica kęsowa. HE, $\times 125$.



Rycina 2. Zespół nakładania PSC/AIH. **(A)** Przewlekłe zapalenie wątroby o dużej aktywności z pasmem martwicy przesłowej i odczynem zapalnym z domieszką komórek plazmatycznych. Pojedyncze ciała kwasochłonne (apoptotyczne). HE, $\times 125$. **(B)** Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Koncentryczne włóknienie wokół przewodnika żółciowego z miernym zaciskaniem jego światła. Skąpy naciek zapalny w przestrzeni wrotnej. HE, $\times 125$.



Rycina 3. Obraz histologiczny wątroby pacjenta z rzadko opisywanym zespołem nakładania – PBC/PSC. Na zdjęciu widoczne są cechy obu chorób: niszczenie przewodnika żółciowego z obecnością nielicznych komórek nabłonkowych (mikroziarniniak) – cecha PBC, a obok, koncentryczne włóknienie wokół przewodnika żółciowego bez zacisnięcia światła – cecha PSC. Ponadto, obfity naciek zapalny z komórek limfoidalnych w przestrzeni wrotnej i tworzeniem drobnej grudki chłonnej (cecha PBC, niespotykana w PSC). HE, $\times 125$.

Większość pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami wątroby była prowadzona w Klinice przez stały zespół gastroenterologów (AH, WZ), a wszystkie badania histopatologiczne wykonywane były przez jednego histopatologa (BW-Z) biegłego w patomorfologii wątroby.

Wyniki

Pewne rozpoznanie jednej lub kilku autoimmunologicznych chorób wątroby postawiono u 737 chorych leczonych w Klinice Gastroenterologii i Hepatologii CMKP w latach 1995–2010. Wśród nich było 657 chorych z rozpoznaniem tylko jednej choroby (397 – PBC, 164 – PSC i 96 – AIH). Spośród 737 chorych, 80 osób (10,8%) miało nietypową postać choroby. U 64 chorych rozpoznano zespół nakładania, a u 16 – zespół z pogranicza. Uwzględniając przypadki współistnienia dwóch chorób (zespół nakładania) u jednego pacjenta, w analizowanym materiale było 449 rozpoznań PBC, 157 rozpoznań AIH i 184 rozpoznań PSC. Tabela 3 przedstawia analizę całego materiału klinicznego.

Zespół nakładania PBC/AIH

Rozpoznanie takie postawiono u 35 chorych (33 kobiety [94%], 2 mężczyzn). Rycina 1 przedstawia obraz mikroskopowy wątroby chorej z PBC/AIH, na którym widać cechy obu składowych zespołu nakładania.

Tabela 4. Częstość zespołów nakładania w publikacjach z ostatnich 6 lat.

Autorzy, rok publikacji [pozycja piśmiennictwa]	Liczba chorych	Badana choroba	Zespół nakładania	Częstość
Heurque A i wsp., 2007 [21]	52	PBC	PBC/AIH	15 (28,0%)
Yokokawa J i wsp., 2010 [22]	144	PBC	PBC/AIH	16 (11,0%)
Neuhauser M i wsp., 2010 [15]	368	PBC	PBC/AIH	23 (6,0%)
Bonder A i wsp., 2011 [23]	609	PBC	PBC/AIH	15 (1,0%)
Floreani A i wsp., 2005 [24]	41	PSC	PSC/AIH	7 (17,0%)
Levin M i wsp., 2009 [25]	59	AIH	AIH/PSC	1 (1,7%)
Olson R i wsp., 2009 [26]	509	PSC	PSC/AIH	26 (5,1%)
Jeevagan A, 2010 [27]	1		PBC/PSC	Opis przypadku
Materiał własny, 2011	737	PBC/PSC/AIH	Tabela 3	64 (8,7%)

Zespół nakładania PSC/AIH

U 17 chorych stwierdzono współistnienie zmian typowych dla PSC w drogach żółciowych ze zmianami mikroskopowymi w punktacje wątroby i innymi nieprawidłowościami w badaniach dodatkowych upoważniającymi do rozpoznania AIH. W grupie tej dominowali mężczyźni (64,8%). Na Rycinie 2 widoczne są mikroskopowe cechy PSC i AIH w materiale uzyskanym z jednej biopsji wątroby.

Inne formy zespołów nakładania jak AIC/AIH, PSC/AIC i PBC/PSC rozpoznano u pojedynczych chorych (Tabela 3). Rycina 3 przedstawia obraz współistnienia zmian typowych dla PBC i wewnątrzwątrobowego PSC.

Omówienie

W pracy przedstawiono największy w kraju materiał autoimmunologicznych chorób wątroby analizowany pod kątem częstości nietypowych form tych schorzeń, które wśród 737 chorych z rozpoznaniem PBC lub AIH albo PSC, wykryto u 80 osób (10,8%). Większość z tej grupy miała zespół nakładania (64 pacjentów, 8,7% wszystkich chorych), a u 16 osób stwierdzono zespół z pogranicza (2,1% wszystkich chorych). Częstość tych odmiennych form autoimmunologicznych chorób wątroby jest podobna do wyników uzyskiwanych przez innych autorów (Tabela 4.). Należy jednak zwrócić uwagę, że cytowane badania przedstawiają analizę występowania zespołu nakładania w jednej chorobie autoimmunologicznej. W naszym opracowaniu zbadaliśmy występowanie różnych zespołów nakładania (łącznie z bardzo rzadkim skojarzeniem, jak PBC/PSC, które w literaturze przedstawione jest, jako opis pojedynczego przypadku [27]) w trzech głównych chorobach autoimmunologicznych występujących u dorosłych. PBC częściej występuje u kobiet (stosunek kobiet do mężczyzn ocenia się jak 10–13:1), a około 70–75% chorych z PSC stanowią mężczyźni. I takie proporcje mężczyzn do kobiet widoczne są w zespołach nakładania, których składową jest PBC lub PSC.

Piśmiennictwo:

1. Czaja A: Autoimmune liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*, 2003; 19: 232–42

Uzyskane wyniki nie odzwierciedlają częstości zespołów nakładania i AIC w Polsce, ponieważ analizowano materiał jednego referencyjnego ośrodka. Do Kliniki zwykle kierowani byli chorzy problematyczni, u których wcześniej napotymano na trudności diagnostyczne. Z podobną ostrożnością należy interpretować stosunki liczbowe chorych z klasycznymi („czystymi”) formami PBC, AIH i PSC w naszym materiale. Oprócz wymienionych przyczyn, na profil chorych hospitalizowanych w Klinice istotny wpływ mają zainteresowania zespołu określonymi grupami chorób. Można również zadać pytanie czy wszystkie przypadki były przez nas prawidłowo rozpoznane. Na to pytanie nie ma pewnej odpowiedzi, ponieważ rozpoznania naszych pacjentów zwykle nie weryfikowano w innych ośrodkach, ale większość rozpoznań u chorych gromadzonych przez ostatnie 16 lat była powtórnie zweryfikowana w Klinice w 2011 roku, zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi [6,7,10,16]. Można przypuszczać, że rozpoznania klasycznych form chorób autoimmunologicznych, jak i zespołów nakładania było postawione prawidłowo. Zdarzało się dość często, że pacjent kierowany do Kliniki z podejrzeniem zespołu nakładania ostatecznie nie miał potwierdzenia tego rozpoznania. Nasze wieloletnie obserwacje wskazują, że w Polsce jest tendencja do nadrozpoznavania zespołów nakładania. Nierzadko spotyka się rozpoznanie PBC/AIH stawiane na podstawie obecności przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) u osoby z PBC, chociaż występowanie ANA mieści się w typowym obrazie tej choroby, a ponadto ANA w ogóle nie są uwzględniane w rozpoznawaniu zespołu nakładania PBC/AIH [11] (Tabela 2).

Reasumując, nasza wstępna analiza dużego materiału autoimmunologicznych chorób wątroby wykazuje, że w Polsce dość często można spotkać różne nietypowe formy tych chorób. Ich rozpoznawanie jest trudne i winno być prowadzone w ośrodku odpowiednio wyposażonym (dostępność szerokiego wachlarza badań serologicznych, immunologicznych i obrazowych), a przede wszystkim z możliwością współpracy z histopatologiem biegłym w problematyce hepatologicznej.

2. Angulo P, Lindor K: Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*, 1999; 30: 325–32

3. Feld J, Heathcote J: Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*, 2003; 18: 1118–28
4. Kaplan M, Gershwin M: Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med*, 2005; 353: 1261–73
5. Lindor K, Gershwin M, Poupon R i wsp.: AASLD Practice Guidelines: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology*, 2009; 50: 291–308
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*, 2009; 51: 237–67
7. Chapman R, Fevery J, Kallo A i wsp.: Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. AASLD practice Guidelines. *Hepatology*, 2010; 51: 660–70
8. Johnson P, McFarlane I: Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology*, 1993; 18: 998–1005
9. Alvarez F, Berg P, Bianchi F i wsp.: International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol*, 1999; 31: 929–38
10. Hennes M, Zeniya M, Czaja A i wsp.: Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology*, 2008; 48: 169–76
11. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L i wsp.: Primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology*, 1998; 28: 296–301
12. Woodward J, Neuberger J: Autoimmune overlap syndrome. *Hepatology*, 2001; 33: 994–1002
13. Brunner G, Klinge O: A cholangitis with antinuclear antibodies (immunocholangitis) resembling chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Deutsche Med Wochenschr*, 1987; 112: 1454–58
14. Ben-Ari Z, Dhilon A, Sherlock S: Autoimmune cholangiopathy. Part of the spectrum of autoimmune chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1993; 18: 10–15
15. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertsuk S i wsp.: Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol*, 2010; 105: 345–53
16. Boberg K, Chapman R, Hirschfield G i wsp. on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group: Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol*, 2011; 54: 374–85
17. Habior A, Walewska-Zielecka B, Butruk E: Variant forms of autoimmune liver diseases. *Gastroenterol Pol*, 2003; 10: 359–64
18. Ludwig J, Dickson E, McDonald G: Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*, 1978; 379: 103–12
19. Brome U, Berquist A: Primary sclerosing cholangitis. W: Boyer T, Wright T, Manns M (red.), Zakim and Boyer's *Hepatology*. VI wyd. Saunders, Elsevier, 2006; 821–54
20. Czaja A: Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology*, 1998; 28: 360–65
21. Heurgue A, Vitry F, Diebold M i wsp.: Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007; 31: 17–25
22. Yokokawa J, Saito H, Kanno Y i wsp.: Overlap of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: characteristics, therapy and long term outcomes. 2010; 25: 376–82
23. Bonder A, Retana A, Winston D i wsp.: Prevalence of overlap of primary biliary cirrhosis – autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011; (Epub ahead of print)
24. Floreani A, Rizzotto E, Ferrara F i wsp.: Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 1516–22
25. Levin M, Vilgrain V, Ozenne V i wsp.: Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology*, 2009; 50: 528–37
26. Olsson R, Glaumann H, Almer S i wsp.: High prevalence of small duct primary sclerosing cholangitis among patients with overlapping autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis. *Eur J Intern Med*, 2009; 20: 190–96
27. Jeevagan A: Overlap of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis – a rare coincidence or a new syndrome. *Int J Gen Med*, 2010; 3: 143–46

